



Conformité des pratiques de l'hypothermie aux recommandations : étude multicentrique chez le nouveau-né à terme

Marie Chevallier

► To cite this version:

Marie Chevallier. Conformité des pratiques de l'hypothermie aux recommandations : étude multicentrique chez le nouveau-né à terme. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00869140

HAL Id: dumas-00869140

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00869140>

Submitted on 2 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

-
ANNEE UNIVERSITAIRE 2012-2013

CONFORMITE

DES PRATIQUES DE L'HYPOTHERMIE AUX

RECOMMANDATIONS : ETUDE MULTICENTRIQUE

FRANCAISE CHEZ LE NOUVEAU-NE A TERME

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
D.E.S. de pédiatrie

Melle Marie CHEVALLIER
Née le 09 Octobre 1984 à Saint Martin d'Hères (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE
MEDECINE DE GRENOBLE
Lundi 30 Septembre 2013

Devant le jury composé de :

Président du jury : Monsieur le Professeur Thierry Debillon

Membres :

Madame le Docteur Anne Ego

Madame le Professeur Pascale Hoffmann

Monsieur le Docteur Pierre Andrini

Monsieur le Professeur Jean-François Payen

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

LISTE DES PU-PH

Nom - Prénom	Discipline
ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
BACONNIER Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO Jacques	Radiothérapie
BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François	Biologie cellulaire
BLIN Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence	Médecine interne
BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves	Hématologie

CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
CESBRON Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe	Anatomie
CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
CHIROSSEL Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice	Addictologie
DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES Jean-Luc	Urologie
ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude	Physiologie
FONTAINE Eric	Nutrition

FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
GAUDIN Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI Serge	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
HOMMEL Marc	Neurologie
JOUK Pierre-Simon	Génétique
JUVIN Robert	Rhumatologie
KAHANE Philippe	Physiologie
KRACK Paul	Neurologie
KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José	Département de veille sanitaire
LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LE BAS Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX Dominique	Génétique
LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

LETOUBLON Christian	chirurgie générale
LEVY Patrick	Physiologie
LUNARDI Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT Jacques	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
MORO Elena	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
PALOMBI Olivier	Anatomie
PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean- François	Anesthésiologie réanimation
PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian	Chirurgie infantile

PISON Christophe	Pneumologie
PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
POLACK Benoît	Hématologie
PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
RAMBEAUD Jacques	Urologie
REYT Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
SERGEANT Fabrice	Gynécologie obstétrique
SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT Jean-François	Réanimation
TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO Gérald	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUÏ Philippe	Néphrologie

ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
--------------------	--

LISTE DES MCU-PH

Nom - Prénom	Discipline
APTEL Florent	Ophtalmologie
BOISSET Sandrine	Agents infectieux
BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT Jean	Cytologie et histologie
BOUZAT Pierre	Réanimation
BRENIER-PINCHART Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
DERANSART Colin	Physiologie
DETANTE Olivier	Neurologie
DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN) Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

MOUCHET Patrick	Physiologie
PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
RAY Pierre	Génétique
RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
SATRE Véronique	Génétique
STASIA Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER Renaud	Physiologie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Debillon, pour m'avoir donné envie de faire de la néonatalogie (déjà externe) et de m'avoir encouragée dans cette voie. Merci pour votre soutien, votre pédagogie et votre disponibilité sans relâche.

A Madame le Docteur Anne Ego pour m'avoir fait découvrir l'épidémiologie, merci pour ta patience et ta rigueur : tu es mon modèle.

A Monsieur le Docteur Andrini pour m'avoir aussi donné envie de faire de la néonatalogie, quand j'étais externe et encore plus après. Merci pour votre sagesse et vos conseils précieux.

A Madame le Professeur Pascale Hoffmann pour me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici, le témoignage de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François Payen pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Soyez assuré de mon grand respect et de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Christine Cans pour la relecture des manuscrits français et anglais et pour ses conseils avisés.

A ma famille :

A ma maman, excellente dans son rôle, pour son écoute, sa patience incroyable : toujours là dans les moments difficiles mais aussi dans les moments forts ;

A mon papa qui m'a donné le goût de l'effort et la bosse du travail, pour ses conseils et nos moments de complicités ;

A Gilles pour son grand cœur et ses coups de gueule ;

A Nathalie pour sa bonne humeur et toutes ses petites histoires dont je ne me fiche pas ;

A Camille pour cette vraie relation de sœurs que l'on construit chaque jour un peu plus, à Yvan, un exemple de sagesse ;

A Anne et Manu que je ne vois jamais assez, à Pierre et Laurence pour le ch'nord et les bons moments passés ensemble, à Manon la sensible, à Julia l'espiègle ;

A mes neveux et nièces Jade, Noa, Zoé et Romy qui grandissent trop vite !

A Catherine, Jean-Jacques, Emilie, Adrien, Camille, Olivier, Louis, Mathis, Félix et Yves pour avoir compris quelques absences lors de repas familiaux, toujours aussi géniaux ;

A Papi pour être toujours aussi en forme du haut de ses 92 ans. A Toune, à Papi d'Antibes, à Agnès qui auraient été fiers du chemin parcouru.

A mes ami(e)s et tous ceux qui ont égayé mon parcours professionnel et personnel :

A ma plus vieille amie Marie, pour être à côté de moi depuis 28 ans, pour ton soutien, ta générosité, ton caractère trempé, et tous les moments où on a refait le monde en espérant qu'il se porte mieux ;

A Sabine pour notre amitié profonde, pour être là même loin, pour ta bonne humeur, ta simplicité et ta spontanéité ;

A Laura pour son sens de l'humour et son goût prononcé pour l'apéro.

A mes amies d'enfance, mes bouffées d'oxygène, merci de garder toujours des moments de complicité incroyable et pour notre amitié sans faille : Mathilde pour ta joie de vivre, Inès pour ta faculté à ressortir toujours les vieux dossiers avec humour, Caro pour ton rôle de druide et tes conseils en or et Pauline pour les souvenirs du lycée.

A la famille Ronzino, à Valou et Christophe pour cette belle amitié solide qui s'est construite durant l'externat. A mon filleul, p'tit Milou pour me faire tellement craquer !

A Gerald qui me fait dépasser mes limites... et au cageot de pommes que j'ai gagné à la sueur de mon front.

A mes collègues internes et amies : Chloé pour notre affinité commune du pays des caribous et ses fous rires aux larmes, Johanna pour notre passion commune pour les BB brunes et pour un souvenir merveilleux d'équipe de choc dans un service difficile, Cécile pour son pep's et sa bonne humeur, à Aurélie pour nos bons souvenirs ensemble en réa néonatal et le bon vin.

A Gilles pour son grain de folie ;

A Tiftif et Caro mes anciennes colloc' préférées ;

A Shady pour m'avoir fait découvrir la vie parisienne ;

A la team de Bolivie et du Maroc que je ne vois jamais assez : Delphine, Marisa, Yo, PY, Jerem avec qui j'ai construit de supers souvenirs. A Mathieu pour les bons souvenirs de nos années d'études de médecine et à sa sœur Pauline pour son grand cœur.

A mes cointernes de l'unité 953 Pierre et Julie pour faire partie du club : « si toi aussi ça fait 5 fois que tu tapes sur la touche entrée et que le logiciel de stat te met «invalid syntax» ».

A Magali, Murielle, Alexa, et mes autres mes collègues de pédiatrie ;

A Anne et François pour m'avoir tenu la main lors de mon premier congrès ;

A mes collègues internes de Voiron : Pauline, Fanny, Julie, Marie que je suis heureuse d'avoir croisé sur ma route professionnelle ;

A mes collègues de master 2 en particulier Laurène, Marion, Florian et Laure ;

A Dominique mon premier chef, à Mireille et Isabelle pour m'avoir bien soutenue lors de mon premier remplacement en tant que «chef» ;

Au service de réanimation néonatale qui a fortement contribué à cette passion : Fabrice (pour son humour), Leila (pour les sushis et sa gentillesse), Fred (pour son côté « open minded »), Valérie (pour son exemplaire douceur et mon super bon souvenir de stage à la mat') et toutes ses puéricultrices (en particulier Ary pour sa gaiété sans égal).

Au service d'oncologie pédiatrique, à ses puéricultrices, et particulièrement à Séverine (Maman Canard) pour son coaching intensif durant ce stage ;

A Toute l'unité 953 et particulièrement Marie-Josèphe Saurel, Elsa, Alice, Carine et Fabrice et aussi Pierre-Yves Ancel mon directeur de Master 2 pour sa compétence et son incroyable gentillesse, avec qui j'espère travailler de nombreuses années ;

Au service des urgences pédiatriques (et particulièrement à Catherine Barbier qui m'a fait écrire mon premier article scientifique), au service des soins continus pédiatriques, au service pédiatrie de Voiron et aux services maternités et néonatalogie de Belledonne.

Enfin, à Papou pour avoir suscité une vocation...

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	15
Résumé en français.....	16
Résumé en anglais.....	17
I. INTRODUCTION.....	18
II. MATERIEL ET METHODE.....	19
II.1 Sélection de la population d'étude et variables étudiées.....	20
II.2 Définition HT optimale et HT suboptimale.....	21
II.3 Stratégie d'analyse.....	22
III. RESULTATS.....	22
IV. DISCUSSION.....	29
V. CONCLUSION.....	32
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	33
VII. ANNEXES.....	31
ANNEXE 1. Classification de Sarnat.....	36
ANNEXE 2. Diagramme en barre. Nombre d'enfants déclarés par centre.....	37
ANNEXE 3. Tableau Types de lésions retrouvées à l'IRM (HTO versus HTSO).....	38
ANNEXE 4. Figures. Dispositif de mise en HT contrôlée : Criticool®.....	39
Serment d'Hippocrate.....	40

LISTE DES ABREVIATIONS

AG : âge gestationnel

CNIL : commission nationale de l'informatique et de liberté

EAI : encéphalopathie anoxo-ischémique

EI : effet indésirable

HT : hypothermie

HTO : hypothermie optimale

HTSO : hypothermie sub-optimale

SFN : société française de néonatalogie

RESUME Français

Titre : Conformité des pratiques de l'HYPOTHERMIE aux recommandations : Etude multicentrique chez le nouveau né à terme

Auteurs : Marie Chevallier, Anne Ego, Christine Cans, Thierry Debillon

Au nom de la Société Française de Néonatalogie

OBJECTIF

L'objectif de l'étude était de décrire les pratiques de l'hypothermie (HT) en France chez les enfants nés à terme et atteints d'une encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) et d'analyser les écarts par rapport aux recommandations de la Société Française de Néonatalogie.

MATERIEL ET METHODES

De Mai 2010 à Mars 2012 nous avons inclus tous les cas EAI traités par HT enregistrés dans la base nationale française déclarative des EAI. La population a été divisée en deux groupes «hypothermie suboptimale» (HTSO) ou «hypothermie optimale» (HTO) selon le parfait respect ou non des recommandations.

RESULTATS

Sur les 311 nouveau-nés enregistrés dans la base et ayant bénéficié d'hypothermie, 65 % ont été classés dans le groupe HTO et 35 % dans le groupe HTSO. Dans le groupe HTSO, 62% (n=68) des enfants ont commencé l'HT au-delà de 6h et 38% (n=27) n'avaient pas tous les critères de mise en HT. Sur la totalité de la population, 46% des nouveau-nés n'avaient pas eu d'électroencéphalogramme avant le début de l'HT. Enfin, pour le groupe HTSO : les enfants nécessitaient moins fréquemment d'une réanimation à la naissance et présentaient moins souvent une acidose sévère à la naissance ou des complication de l'EAI.

CONCLUSION

Ce premier bilan illustre les difficultés d'application des recommandations concernant l'HT et doit inciter à une optimisation des soins périnataux pour l'EAI.

Mots clés : hypothermie, encéphalopathie anoxo-ischémique, recommandations

RESUME Anglais

Title: Adherence to hypothermia guidelines: A french multicenter study of fullterm neonates

Authors: Marie Chevallier, Anne Ego, Christine Cans, Thierry Debillon

On behalf of the French Society of Neonatology

AIM

The objective of this study was to describe the French practice of hypothermia treatment (HT) in fullterm newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and to analyze the deviations from the guidelines of the French Society of Neonatology.

MATERIAL AND METHOD

From May 2010 to March 2012 we included all cases of HIE treated by HT entered in a declarative French national database of HIE. The population was divided into two groups, "optimal hypothermia" (OHT) and "sub-optimal hypothermia" (SOHT), according to whether the guidelines were fully followed or not.

RESULTS

Of the 311 newborns registered in the database and having hypothermia treatment, 65% were classified in the OHT group and 35% in the SOHT group. In the SOHT group, 62% of newborns (n = 68) started HT at over 6h and 38 % (n = 27) had insufficient criteria for implementing HT. In the whole population, 46% of newborns had no electrophysiological examination before starting HT. Nevertheless in the SOHT group, severe acidosis, resuscitation at birth and neonatal complications of HIE were less frequent.

CONCLUSION

This first report illustrates the difficulties in implementing guidelines for HT and should lead to an optimization of perinatal care for HIE.

Keywords : hypoxic-ischemic encephalopathy; guidelines; hypothermia

I. INTRODUCTION

L'incidence de l'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) est actuellement imprécise avec des chiffres variant de 1 à 8 pour 1000 naissances vivantes dans le monde.^{1,2} Le mode d'identification des cas, comme la définition de l'EAI et de la population source de l'étude, ont un impact sur cette incidence.^{3,4} En France, hormis l'étude en population dans le Nord Pas de Calais de Pierrat et *al*, retrouvant une incidence d'EAI de 0,86 pour 1000, peu de données épidémiologiques précises sur cette affection sont disponibles.⁵ Le pronostic est pourtant sévère, la mortalité pouvant atteindre 20 à 40 % des cas. Le taux d'évolution défavorable (décès, paralysie d'origine cérébrale, déficit cognitif sévère) atteint 30 à 50% en cas d'EAI de stade II et 100 % en cas de stade III selon la classification de Sarnat (Annexe 1).⁶⁻⁸ Certaines études rapportent un risque d'épilepsie multiplié par 5 à 6.^{9,10}

Durant les quinze dernières années, plusieurs essais randomisés sur l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie (HT) ont été publiés.¹¹⁻¹⁶ Les résultats sont synthétisés dans 4 méta analyses, démontrant une réduction du risque combiné de décès et de séquelles neurosensorielles graves à 18 mois de 25% (RR =0,76 [0,65-0,89]).¹⁷⁻²⁰ Actuellement, l'HT est proposée comme traitement de référence de l'EAI et, en 2009, la Société Française de Néonatalogie (SFN) a publié des recommandations de pratiques cliniques, portant à la fois sur les indications de l'HT et ses modalités de réalisation.²¹ Le rôle joué par l'HT sur le devenir à moyen et long terme de ces enfants reste mal connu. Plusieurs bases de données développées notamment en Angleterre et aux USA (Toby Cooling Register et Vermont Oxford Register) pourraient permettre d'apporter des réponses à cette question.²²⁻²⁴ En France, depuis Mai 2010, une base de données a été créée avec des objectifs similaires sous l'égide de la SFN. Elle est destinée à recenser les EAI admises en unité de réanimation néonatale, qu'elles soient traitées ou non par HT, et assurer leur suivi ultérieur, afin de pouvoir analyser leur devenir à long terme.

A notre connaissance, peu d'études ont été publiées sur l'évaluation de la pratique de l'HT dans les différents pays où ce traitement est recommandé. Cet état des lieux est nécessaire avant d'envisager l'évaluation de l'impact de ce nouveau traitement. L'objectif principal de ce travail est de décrire les pratiques en France, chez les enfants nés à terme, atteints d'une EAI et traités pas HT, et d'analyser les écarts aux recommandations nationales de la SFN, ainsi que les raisons de ces écarts.

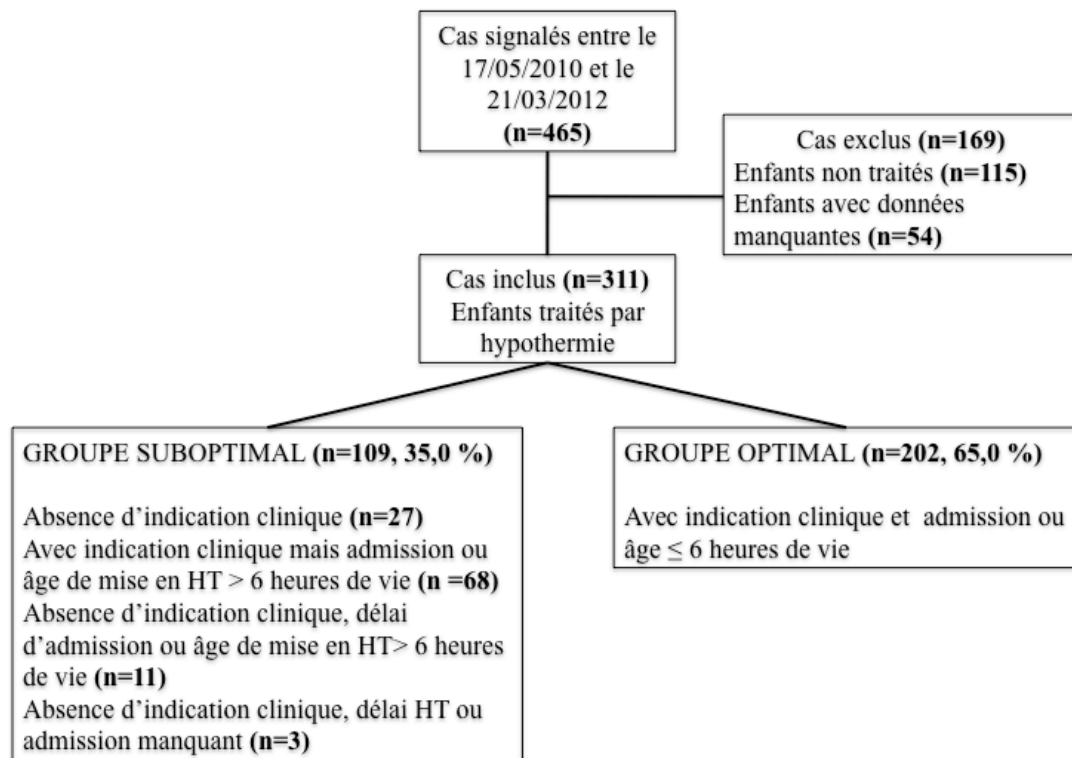
II. MATERIEL ET METHODES

Depuis mai 2010, la base de données des EAI du nouveau-né à terme enregistre les nouveau-nés d'âge gestationnel (AG) supérieur ou égal à 36 SA, de poids supérieur ou égal à 1800 grammes et présentant une EAI (légère, modérée ou sévère), quel que soit le traitement alloué (HT ou soins standards). Chacun des centres de niveau III français (y compris les DOM TOM) dispose d'un accès sécurisé, le recensement des cas est déclaratif, sans contrôle de l'exhaustivité. Le traitement des informations a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL. Une information des parents sur le recueil de données médicales concernant leur enfant est dispensée.

II-1 Sélection de la population d'étude et variables étudiées

Sur les 465 nouveau-nés déclarés entre Mai 2010 et Mars 2012 dans la base de données, ont été exclus pour ce travail les enfants qui n'avaient pas bénéficié d'un traitement par HT (n=115), ainsi que ceux présentant une donnée manquante sur l'un au moins des critères définissant l'indication d'HT (n=54) (**Figure A**).

Figure A. Diagramme de flux



Les variables présentes dans la base de données et utilisées sont :

- les caractéristiques de l'accouchement (lieu, date, caractère inborn ou outborn, délai d'admission), les caractéristiques cliniques et paracliniques de l'enfant à la naissance (terme, poids, sexe, soins en salle de naissance, stade de gravité clinique de l'EAI, température de l'enfant à l'admission, équilibre acide base fait au cordon ou durant la première heure de vie), les modalités de réalisation de l'HT (durée, matériel utilisé), et enfin l'évolution à court terme (décès, examen clinique et imagerie cérébrale à la sortie) ;
- les effets indésirables associés à l'HT soit : la thrombopénie et les troubles de la coagulation, l'hémorragie, le refroidissement intempestif, le réchauffement excessif, l'hypomagnésémie, ainsi que les lésions cutanées ;

- Les complications viscérales soit l'insuffisance ou la cytolyse hépatique, l'état de choc ou l'hypotension isolée, l'hypertension, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'intolérance glucidique et l'iléus paralytique.

II-2 Définition d'une HT optimale et d'une HT suboptimale

Selon les recommandations de la SFN, les critères cliniques, paracliniques et organisationnels, justifiant la mise en route de l' HT sont au nombre de 5 :

1. AG \geq 36 SA et poids de naissance \geq 1800 grammes.
2. Signes cliniques ou paracliniques d'asphyxie per natale :
 - Score d'Apgar $<$ 5 à 10 minutes ;
 - et/ou un pH $<$ 7,00 au cordon ou dans la 1^{ère} heure de vie ;
 - et/ou base déficit $>$ -16 mmol/l au cordon ou dans la 1^{ère} heure de vie ;
 - et/ou lactacidémie $>$ 11 mmol/l au cordon ou dans la 1^{ère} heure de vie ;
 - et/ou une nécessité de ventilation assistée (ventilation endotrachéale ou au masque facial) à 10 mn de vie ;
3. Examen neurologique anormal selon la classification de Sarnat (Stade II (EAI modérée) ou III (EAI sévère)).
4. Electrophysiologie anormale à l'EEG standard ou à l'EEG d'amplitude (faible voltage, tracé périodique et/ou paroxystique, convulsion).
5. Mise en route dans les six premières heures de vie.

L'HT a été qualifiée d'optimale (HTO) si ces critères étaient respectés, à l'exception du critère 4 concernant l'EEG, qui n'a pu être pris en compte en raison d'une forte proportion de données manquantes (45%). Dans le cas contraire, l'HT est dite suboptimale (HTSO). Concernant la « nécessité d'une assistance ventilatoire à 10 min de vie », ce critère n'était pas mentionné en tant que tel dans la base de données. Ainsi, les enfants intubés et/ou ayant nécessité une ventilation non invasive à la naissance, et dont le score d'Apgar était inférieur à 10 à 10 min de vie, ont été considérés comme présentant

ce critère. En l'absence du critère «délai de mise en route du traitement», le délai entre naissance et admission en niveau III a été utilisé. En résumé quatre des cinq critères ont pu être utilisés pour définir ces groupes, et nous nous sommes donc écartés des définitions strictes présentes dans les recommandations pour les critères 2 et 5.

II-3 Stratégie d'analyse

L'échantillon a été réparti selon les 2 groupes HTO et HTSO définis précédemment. Une analyse comparative des facteurs organisationnels au moment de la naissance, des caractéristiques cliniques et paracliniques du nouveau-né et des conditions de réalisation de l'HT a été faite entre les 2 groupes afin d'identifier les caractéristiques de chaque groupe.

Le test du Chi² (ou test exact de Fischer en cas d'effectifs insuffisants) et le test de Student ou l'analyse de variance ont été utilisés respectivement pour analyser les variables qualitatives et quantitatives. Le seuil de 5% a été retenu comme risque de 1^{ère} espèce. L'analyse statistique s'est faite à l'aide du logiciel STATA (Stata/IC 10.0 for Windows).

III. RESULTATS

Au cours de la période d'étude, 33 centres de niveau III parmi les 57 du territoire national ont utilisé cette base de données avec un nombre moyen d'enfants déclarés par centre de 9+/-8 (**Annexe 2**). A la date du 22/03/2012, la base contenait 465 cas enregistrés sur 23 mois. Dans les régions représentées, tous les services de néonatalogie de niveau III ne participaient pas, et cet effectif ne peut être considéré comme exhaustif.

Notre population d'étude était donc composée de 311 enfants, elle se décomposait en 202 enfants (65%) pour le sous-groupe HTO et 109 enfants (35%) pour le sous-groupe HTSO. Dans ce dernier groupe, le critère d'attribution du caractère non optimal du

traitement était : l'absence d'indication clinique d'HT chez 27 enfants, un délai d'admission ou de mise en route de l'HT > 6h pour 68 cas, l'absence de ces 2 critères chez 11 enfants, et enfin une absence d'indication et des données manquantes sur le délai pour 3 enfants (**Figure 1**).

Les principales caractéristiques de l'ensemble de la population sont présentées dans le **Tableau 1**. Cinquante-deux pour cent des nouveau-nés étaient de sexe masculin, leur poids moyen de naissance est de $3170\text{g} \pm 547$ et leur AG moyen de $39\text{SA} \pm 2$. Quarante pour cent des enfants étaient nés en niveau II, 34% en niveau III. Soixante pour cent des enfants de notre population présente un score d'Apgar inférieur à 5 à 5 min et 78% ont un $\text{pH} < 7$ ou une hyperlactacidémie $> 11\text{mmoles/l}$ au cordon ou à l'admission. La répartition par grades légère, modérée, sévère de l'EAI était respectivement 2%, 63% et 35%. Le contexte per partum pouvant expliquer une EAI n'était pas renseigné dans 35 % (n=108) des cas. Lorsqu'ils étaient indiqués, les principaux contextes étaient les pathologies funiculaires (procidence, circulaire) pour 25% des cas, et la dystocie per partum pour 19% des cas. Le contexte infectieux maternel représente 6% des cas. Un malaise hypoxique grave post-natal (entre 15 et 120 min de vie) était signalé pour 7 enfants.

Le délai d'admission moyen dans le service de néonatalogie était de $3\text{h}05\text{mn} \pm 2\text{h}25\text{mn}$. L'âge moyen d'instauration de l'HT est de $5\text{h}48 \pm 4\text{h}36$. La durée recommandée pour l'HT de 72h, sans complications ni effets indésirables associés était constatée pour 134 enfants (43%). Le principal mode d'HT utilisé est le Criticool® (42% des cas) suivi du Tecotherm® (29%). Chez les enfants pour qui l'examen clinique à a sorite et l'imagerie cérébrale pendant l'hospitalisation étaient renseignés (respectivement 238 et 294 cas), 29% avaient un examen clinique anormal et 54 % avaient une imagerie anormale. Les deux principales anomalies retrouvées à l'IRM étaient les lésions corticales (31%), puis les lésions de la substance blanche (26 %). Enfin 63 (20%) enfants étaient décédés pendant l'hospitalisation.

Tableau I. Caractéristiques générales de la population d'étude.

		n	%
		moy	±ds
Poids de naissance (n=311)		3170	±547,1
Sexe masculin (n=311)		163	52,4
Age gestationnel (n=311)		39,2	±1,54
Niveau de soins du lieu de naissance (n=311)	Domicile	4	1,3
	Niveau I	74	24,2
	Niveau II	125	40,3
	Niveau III	106	34,2
Apgar<5 à 5min (n=301)		181	60,1
Grade EAI (n= 311)	Léger	5	1,6
	Modéré	198	63,7
	Sévère	108	34,7
Réalisation de l'EEG (n=311)		168	54,0
Pas de circonstance retrouvée ou manquante (n=311)		108	34,7
Délai d'admission (n=245)		3h05	±2h25
Mode de réalisation de l'hypothermie (n=311)	Criticoool®	129	41,5
	Tecootherm®	90	28,9
	Artisanal [†]	51	16,4
	Méditherm®	24	7,72
	Blanketroll®	16	5,14
	Coolcap®	1	0,32
Examen de sortie anormal (n=238)		69	29
Imagerie anormale (n=284)		155	54,5
Décès intrahospitalier (n=310)		63	20,3

[†] : Extinction de la couveuse, pains de glace

Le **tableau II** présente les critères pris en compte pour définir le caractère optimal ou non du traitement. L'AG moyen et le poids de naissance étaient semblables quel que soit le groupe. La répartition des EAI sévères et modérées était respectivement de 35% et 65% dans le groupe HTO vs 34% et 62% dans le groupe HTSO, et 5 enfants (4%) présentaient un examen clinique dit normal dans le groupe HTSO ($p<0,05$). Les enfants du groupe HTO présentaient plus fréquemment des critères de gravité immédiate : un score d'Apgar <5 à 10 minutes (34% versus 24%, $p=0,081$), un pH au cordon $<7,00$ (64% vs 44%, $p<0,01$), et une lactacidémie au cordon >11 mmol/l (65% vs 40%, $p<0,01$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes dans la proportion d'enfants ayant un base déficit au cordon <-13 mmol/l. Les enfants avec HTO nécessitaient plus souvent d'une intubation en salle de naissance que ceux avec HTSO (85% versus 71%, $p<0,01$). Bien que plus élevé parmi les enfants du groupe HTO, le pourcentage d'enfant ayant nécessité une ventilation au masque, un massage cardiaque, ou l'administration d'adrénaline était non significativement différent de celui observé dans le groupe HTSO. En cas de réalisation de l'EEG, les résultats étaient significativement différents entre les deux groupes : celui-ci était jugé anormal pour 95% des cas parmi les enfants HTO et pour 83% des cas HTSO ($p<0,01$). L'âge de début de mise en HT était de $3h36 \pm 1h39$ (HTO) vs $9h45 \pm 5h34$ (HTSO) ($p<0,001$). Un quart des enfants du groupe HTSO ont débuté l'hypothermie avant 6h.

Tableau II. Caractéristiques cliniques et paracliniques des enfants ayant permis la constitution des deux groupes HTO et HTSO

		Hypothermie optimale n=202		Hypothermie suboptimale n=109		p- value [§]
		n	%	n	%	
		moy	±ds	moy	±ds	
CRITERES CLINIQUES						
Age gestationnel (n=311)		39,3	±1,5	39,0	±1,7	NS
Poids de naissance (n=311)		3201	±575	3113	±487	NS
Apgar<5 à 5 min (n=301)		129	65,2	52	50,5	*
Grade de l'EAI (n=311)	Léger	0	0,0	5	4,5	*
	Modéré	131	64,8	67	61,5	
	Sévère	71	35,1	37	33,9	
CRITERES PARACLINIQUES						
pH cordon<7 (n=224)		98	63,6	31	44,3	**
Lactates au cordon >11 mmol/l (n=209)		89	64,5	28	39,4	**
Base deficit au cordon <-16 (n=45)		15	46,9	7	53,9	NS
Réanimation en salle : ventilation (n=311)		146	72,3	70	64,2	
Réanimation en salle : intubation (n=311)		172	85,1	77	70,6	**
Réanimation en salle : massage (n=311)		85	42,1	34	31,2	NS
Réanimation en salle : adrénaline (n=311)		58	28,7	23	21,1	NS
Electrophysiologie réalisée (n=305)		111	54,6	32	29,4	***
Résultats anormaux de l'électrophysiologie (n=162)		84	94,6	62	82,7	**
DELAIS						
Age réel de mise en hypothermie (n=295)		3h36	±1h39	9h45	±5h34	***
Hypothermie réalisée avant 6H (n=308)		191	100	27	25,4	***

[§] : NS, * (0,01 ≤ p ≤ 0,05), ** (0,001 ≤ p < 0,01), *** (p < 0,001)

Parmi les facteurs associées au caractère optimal ou non de l'hypothermie, la naissance inborn avait tendance à être plus fréquente dans le groupe HTO (33%) que dans le groupe HTSO (21%), $p=0,07$. (**Tableau III**). La taille de la maternité et la fréquence de survenue de la naissance pendant la garde (18h-8H) étaient semblables entre les deux groupes. Le sexe des enfants, et la température moyenne à l'admission ne différaient pas significativement entre les deux groupes.

Hormis la rupture utérine ($p<0.05$), aucune autre circonstance per natale ne différait de manière significative entre les 2 groupes. Il n'y avait pas de différence significative observée non plus pour le critère «absence de circonstance retrouvée».

L'hypothermie était réalisée sans matériel spécifique (pains de glace, extinction de la couveuse) pour 16% des enfants du HTO et 17% des enfants du HTSO. L'HT avait pu être maintenue pendant 72h pour une proportion semblable d'enfants dans les 2 groupes (89% et 86% respectivement). Un enfant sur cinq a subi des effets indésirables (EI) de l'HT sans différence significative entre les deux groupes. En revanche les enfants ayant des complications de l'EAI étaient plus fréquemment observés dans le groupe HTO (52% vs 35% dans le groupe HTSO, $p<0,01$). La principale complication retrouvée était l'insuffisance et/ou cytolysé hépatique (22% vs 13%), suivie de l'état de choc (6% pour les 2 groupes). On n'observait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant chaque complication spécifique. Concernant l'évolution à court terme, aucune différence significative concernant les décès ou le taux d'examen de sortie anormal n'était observé entre les deux groupes. En revanche, 60% des enfants du groupe HTO ayant eu une IRM présentaient des résultats anormaux vs 44% dans le groupe HTSO ($p<0,05$). Aucune différence concernant le type d'anomalies retrouvées à l'IRM, n'était constatée (**Annexe 3**).

Tableau III. Organisation des soins, caractéristiques cliniques, circonstances de l'accouchement, complications et devenir immédiat selon les groupes HTO et HTSO

	Hypothermie optimale n=202		Hypothermie suboptimale n=109		p- value [§]
	n	(%)	n	(%)	
	moy	±ds	moy	±ds	
ORGANISATION DES SOINS					
Naissance inborn (n= 311)	62	32,7	23	21,1	NS
Taille de la maternité (nb d'accouchements/an) (n=311)					NS
Moins de 1000	23	11,4	7	6,4	
1000-2000	0	0,0	1	0,9	
2000-3000	79	39,1	43	39,4	
3000-4000	76	37,6	42	38,5	
Plus de 4000	24	11,9	16	14,7	
Naissance en garde (n=303)	49	24,9	25	23,6	NS
CARACTERISTIQUES CLINIQUES					
Sexe masculin (n=311)	102	50,5	61	56,0	NS
Température à l'admission en degré celsius (n=295)	34,9	±1,4	35,3	±1,4	*
CIRCONSTANCES ASSOCIEES					
Pas de circonstance retrouvée ou manquante (n=311)	68	33,7	40	36,7	NS
Cause funiculaire	34	16,8	17	15,6	NS
Dystocie	25	12,4	13	11,9	NS
Hématome rétro-placentaire	24	11,9	10	9,2	NS
Rupture utérine	22	10,9	3	2,8	*
Contexte infectieux	8	4,0	5	4,6	NS
Hémorragie de Benckiser	7	3,5	3	2,8	NS
Hémorragie fœto-maternelle	5	2,5	3	2,8	NS
Post-maturité	0	0,0	7	6,4	NS
CARACTERISTIQUES ET EFFETS DU TRAITEMENT					
Hypothermie maintenue pendant 72h (n=305)	180	89,1	94	86,4	NS
Mode d'hypothermie artisanal (n=311)	32	15,8	19	17,3	NS
COMPLICATIONS LIEES AU TRAITEMENT					
Effets indésirables (n=311)	54	26,7	24	22,0	NS
Présence d'au moins une complications (n=311)	105	51,9	38	34,9	**
Type de complications (n=311)					
Insuffisance/ cytolysé hépatique	44	21,8	14	12,8	NS
Choc	13	6,4	6	5,5	NS
Hypertension	14	6,9	3	2,8	NS
Insuffisance rénale	10	4,9	2	1,8	NS
Hypotension	7	3,5	3	2,8	NS
Autres	17	8,4	10	9,2	NS
DEVENIR IMMEDIAT					
Examen de sortie anormal (n=238)	47	31,1	22	25,3	NS
IRM anormale (n=284)	110	59,5	45	45,4	*
Décès intrahospitalier (n=310)	45	22,3	18	16,7	NS

[§] : NS, * (0,01 ≤ p ≤ 0,05), ** (0,001 ≤ p < 0,01), *** (p < 0,001)

[†] : Extinction de la couveuse, pains de glace

IV. DISCUSSION

Cette étude réalisée à partir d'une base de données déclarative française, montrait que pour 35 % des enfants présentant une EAI et traités par HT, la conduite du traitement n'était pas conforme aux recommandations thérapeutiques publiées par la Société Française de Néonatalogie. La principale raison de non-conformité (62%) était la mise en route du traitement au-delà des 6 heures recommandées. La deuxième raison était le non-respect des indications cliniques de l'HT (38%). En dehors de l'admission tardive en néonatalogie, les principales caractéristiques des nouveau-nés du groupe HTSO étaient la moindre sévérité de l'EAI et des soins de réanimation en salle de naissance moins fréquents. Enfin, les complications générales associées à l'HT étaient significativement moins fréquentes en cas d'HTSO.

Soixante-deux pour cent des enfants du groupe HTSO, soit 22% des enfants traités inclus dans l'étude avaient un traitement initié au-delà du délai recommandé de 6 heures. Sur la population totale : 18% des nouveau-nés commençaient réellement le traitement au-delà de 8h et 9,6% entre 8 et 12h. En Angleterre une étude récente évaluant les pratiques de l'HT a estimé à moins de 1 % les enfants traités avec une HT initiée entre 8 et 12h de vie.²² Il faut souligner que cette étude concernait uniquement des centres très sensibilisés à l'HT grâce à une participation à une des grandes études randomisées sur ce sujet. La plupart des recommandations thérapeutiques préconisent un délai court de 6h pour la mise en route du traitement. L'efficacité d'un traitement plus tardif, initié entre 6 et 24 heures, est actuellement à l'étude mais en l'absence de résultats connus, il ne peut être recommandé à ce jour .²⁵

Comment optimiser le délai d'instauration du traitement en France, dans ce contexte de pathologie aigue périnatale non prévisible ? Réduire les délais de prise en charge par les SAMU est probablement difficile. Il faut rappeler aux médecins régulateurs des SAMU, le caractère prioritaire des appels pour détresse neurologique liée à une asphyxie perinatale afin de permettre l'acheminement rapide du nouveau-né en service de néonatalogie

de niveau III. Débuter l'HT pendant le transport, avant l'admission en réanimation néonatale, est une solution envisagée par certaines équipes anglo-saxonnes et plusieurs études ont testé cette pratique.²⁶ Cette stratégie permet d'obtenir parfois la température cible de 33.5°C, que ce soit par HT passive ou active. Il existe cependant un risque d'HT plus profonde, en dessous de 33,5°C. De plus, l'exploration électrophysiologique, recommandée pour porter l'indication de l'HT, est difficilement réalisable dans ces conditions : il y a donc un risque de traitement par excès en pratiquant l'HT en transport. Le non-respect des indications de l'HT constituait la deuxième raison de non-conformité. Dans la population des 311 enfants traités, 41 enfants soit 13%, ne présentaient pas de signes cliniques ou biologiques d'asphyxie périnatale. Notamment l'âge gestationnel de naissance était inférieur à 36 SA pour 4 enfants, 4 autres cas ne présentaient pas l'ensemble des signes neurologiques d'EAI, et pour 2 enfants, plusieurs de ces trois critères étaient absents. L'extension des indications à des enfants faibles prématurés (34-36 SA), ou pour des enfants présentant des EAI de moindre gravité est suggérée par certains auteurs sans pour autant que l'efficacité, dans ces situations, soit démontrée.²⁷ Une étude de faisabilité de l'HT sélective cérébrale pour les prématurés entre 32 et 36 SA est en cours mais les résultats ne sont pas encore connus.²⁸ Actuellement, le niveau de preuve concernant les extensions d'indications est insuffisant pour les justifier. Dans cette étude, 46% des enfants n'ont pas bénéficié d'exploration électrophysiologique avant la mise en HT. Les difficultés de réalisation et d'obtention d'une interprétation des EEG standards, en particulier pendant la période nocturne peut expliquer en partie ce résultat. La diffusion de la technique d'EEG d'amplitude, plus simple de réalisation et d'interprétation, devrait permettre d'obtenir plus facilement une exploration électrophysiologique avant traitement.²⁹ Les données concernant la valeur diagnostique mais surtout pronostique de cet examen sont de plus en plus conséquentes, justifiant son utilisation pour statuer sur la gravité initiale de l'EAI. La sensibilité et spécificité pour apprécier le pronostic se situerait entre 70 et 100% selon les études.^{30,31} Pour 35% des cas

de notre population, aucune circonstance périnatale permettant d'expliquer l'asphyxie perinatale n'est mentionnée. Ceci a déjà été rapporté dans une autre étude française, pour 19% des encéphalopathies de stade II ou III.⁵ Dans l'essai randomisé de Shankaran *et al*, une complication per partum n'est indiquée que dans 68 cas parmi les 102 enfants traités par HT.³² Ceci pose la question du caractère anoxo-ischémique de l'encéphalopathie pour certains cas de notre série. L'entité d'EAI est d'ailleurs discutée dans la littérature, certains auteurs préférant utiliser le terme d'encéphalopathie néonatale du fait des difficultés pour affirmer le caractère anoxo-ischémique d'une détresse neurologique néonatale.

Une des principales limites de notre étude est le mode déclaratif des cas dans cette base de données. Il est probable que cette population d'EAI traitées soit sélectionnée et non représentative, mais il est difficile de dire de quelle manière elle peut l'être et en quoi cela a influencé nos résultats. Notre base de données ne peut donc refléter les pratiques générales de l'HT en France, puisque l'exhaustivité des cas n'était pas encore obtenue. Afin d'optimiser le nombre de cas déclarés, nous avons effectué une relance de l'ensemble des centres en décembre 2012. Pour les 26 cas plus récemment déclarés, la plupart (n=20) ont été classés dans le groupe HTO suggérant une certaine amélioration des pratiques avec le temps.

Par ailleurs, nous pouvons avoir induit un biais de classement pour plusieurs raisons. Dans 13 cas, le délai de mise en route de l'HT non renseigné a été remplacé par le délai d'admission. L'électrophysiologie n'étant pas disponible pour 46% des cas, ce critère n'a pu être retenu pour notre étude alors qu'il est important pour déterminer la gravité de l'EAI et donc la classer.

THESE SOUTENUE PAR : Marie Chevallier

TITRE : Conformités des pratiques de l'hypothermie aux recommandations : Etude multicentrique chez le nouveau né à terme.

V. CONCLUSION

Cette étude est la première étude française multicentrique étudiant les pratiques de l'HT sur le territoire national. Même si les résultats doivent être traités avec prudence puisque notre base de données n'est que déclarative, elle permet de constater une non-conformité aux recommandations dans 35% des cas, ces situations correspondant à des traitements par excès. Ces résultats attestent de la difficulté d'application des recommandations de pratiques cliniques. Ce premier bilan doit inciter à une meilleure organisation des soins périnataux pour réduire le délai de transport des enfants avec EAI. On peut également proposer une implantation plus systématique des EEG d'amplitude dans les services de néonatalogie pour obtenir plus systématiquement une exploration électrophysiologique avant traitement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 06/08/13

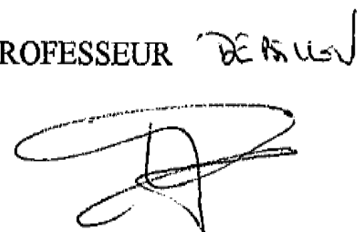
LE DOYEN



J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR



VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, et al. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr.* 1995;84(8):927–932.
2. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Early Human Development.* 2010;86(6):329–338.
3. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, et al. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):587–595.
4. Yates HL, McCullough S, Harrison C, et al. Hypoxic ischaemic encephalopathy: accuracy of the reported incidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(1):F77–78.
5. Pierrat V. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F257–f261.
6. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696–705.
7. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1349–1358.
8. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2009;13(3):224–234.
9. Bergamasco B, Benna P, Ferrero P, et al. Neonatal hypoxia and epileptic risk: a clinical prospective study. *Epilepsia.* 1984;25(2):131–136.
10. Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, et al. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2011;70(5):535–540.
11. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):377–385.
12. Inder TE, Hunt RW, Morley CJ, et al. Randomized trial of systemic hypothermia selectively protects the cortex on MRI in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr.* 2004;145(6):835–837.
13. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr. Neurol.* 2005;32(1):11–17.
14. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9460):663–670.
15. Lin Z-L, Yu H-M, Lin J, et al. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2006;26(3):180–184.

16. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, et al. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126(4):e771–778.
17. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003311.
18. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003311.
19. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(5):238–246.
20. Woolcott CG. Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2012;166(6):558.
21. Saliba E, Debillon T. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy in fullterm newborns. *Arch Pediatr*. 2010;17 Suppl 3:S67–77.
22. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(4):F260–264.
23. Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, et al. Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. *Pediatrics*. 2011;128(2):e450–452.
24. Pfister RH, Bingham P, Edwards EM, et al. The Vermont oxford neonatal encephalopathy registry: rationale, methods, and initial results. *BMC Pediatrics*. 2012; 12(1):84.
25. Laptook A. Late hypothermia for hypoxia-ischaemic encephalopathy. [En ligne]. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00614744>). Consulté le 11 avril 2013
26. O'Reilly D, Labrecque M, O'Melia M, et al. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *Journal of Perinatology*. 2012;
27. Austin T, Shanmugalingam S, Clarke P. To cool or not to cool ? Hypothermia treatment outside trial criteria. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;0:F1–F3
28. Walsh W. Pilot study of head cooling in preterm infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. [En ligne]. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00620711>). Consulté le 11 avril 2013
29. Tao JD, Mathur AM. Using amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care. *Journal of Perinatology*. 2010;30:S73–S81.
30. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of Amplitude-Integrated Electroencephalography for Neonatal Seizure Detection. *Pediatrics*. 2007;120(4):770–777.

31. Spitzmiller RE, Phillips T, Meinzen-Derr J, et al. Amplitude-Integrated EEG Is Useful in Predicting Neurodevelopmental Outcome in Full-Term Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Journal of Child Neurology*. 2007; 22(9): 1069–1078.
32. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(15):1574–1584.

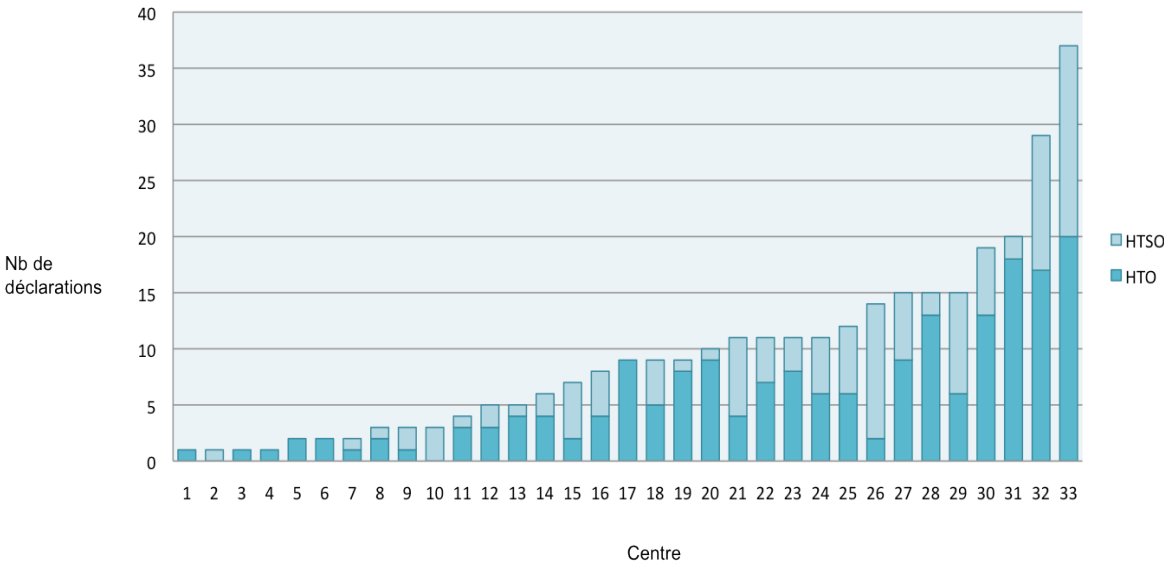
V. ANNEXES

Annexe 1. Classification de Sarnat

D'après Sarnat 1978 et Soins aux nouveau nés, 2^{ème} édition

Items	Stade I EAI légère	Stade II EAI modérée	Stade III EAI sévère
<i>Niveau de conscience</i>	Alerte	Léthargie	Coma
<i>Posture</i>	Flexion distale	Flexion distale forte	Décrébration intermittente
<i>Tonus musculaire</i>	Normal	Hypotonie	Flasque
<i>Réflexes ostéo-tendineux</i>	Augmentés	Augmentés	Diminués ou absents
<i>Myoclonies</i>	Présentes	Présentes	Absentes
Réflexes archaïques			
<i>Succion</i>	Active	Faible	Absente
<i>Moro</i>	Exagéré	Incomplet	Absent
<i>Grasping</i>	Normal à exagéré	Exagéré	Absent
Système nerveux autonome			
<i>Pupilles</i>	Dilatées	Myosis	Variables ou fixes
<i>Respiration</i>	Régulière	Variables en fréquence et amplitude	Irrégulières apnées
<i>Fréquence cardiaque</i>	Normal ou tachychardie	Bradychardie	Bradychardie
<i>Convulsions</i>	Absentes	Fréquentes	Rares
<i>EEG</i>	Normal	Faible voltage, périodique et/ou paroxystique	Périodique ou isoélectrique
<i>Durée</i>	<24h	2 à 14 jours	

Annexe 2. Diagramme en barre. Nombres d'enfants déclarés par centre



Annexe 3. Tableau. Types de lésions à l'IRM

	Hypothermie optimale n=185		Hypothermie suboptimale n=99		<i>p-value</i> [§]
	n	%	n	%	
Résultats de l'IRM (n=284)					
Normal	75	40,5	54	54,6	*
Anomalies corticales	31	16,8	17	17,2	<i>NS</i>
Anomalies de la substance blanche	30	16,2	10	10,1	<i>NS</i>
Anomalies thalamiques	24	13,0	11	11,1	<i>NS</i>
Pétéchies	14	7,6	3	3,0	<i>NS</i>
Autres †	11	5,9	4	4,0	<i>NS</i>

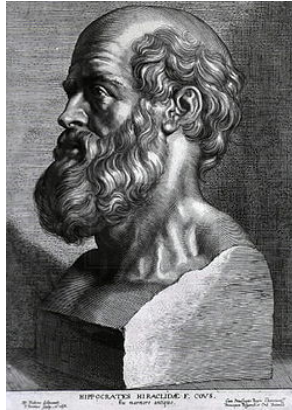
[§] : NS, * ($0,01 \leq p \leq 0,05$), ** ($0,001 \leq p < 0,01$), *** ($p < 0,001$)

† : Anomalies de la fosse postérieure ou corticales

Annexe 4. Figures. Dispositif de mise en HT contrôlée (Criticoool)®



SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.